

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUR
RENALEN WASSERAUSSCHIEDUNG
IN DER POLYURISCHEN PHASE
NACH AKUTEM NIERENVERSAGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MARTIN BEER

aus Oppeln

1977

Marburg 1976

Druck: Johannes Weisbecker, Frankfurt am Main



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0106

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Untersuchungen zur renalen Wasserausscheidung in der
polyurischen Phase nach akutem Nierenversagen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Martin Beer
aus Oppeln

Marburg 1976



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 11. März 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Lange

Correferent: Prof. Dr. med. E. O. Riecken

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. : <u>Einleitung</u>	1
1.1 : Die Phasen der Harnkonzentrierung	
1.2 : Das akute Nierenversagen	
1.3 : Fragestellung der Arbeit	
2. : <u>Hauptteil</u>	6
2.1 : Krankengut	
2.2 : Durchführung der Untersuchung	
2.3 : Bestimmung der Osmolarität	
2.4 : Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium	
2.5 : Reagenzien zur Inulin-und PAH-Analyse	
2.6 : Bestimmung von PAH und Inulin im Serum	
2.7 : Bestimmung von PAH im Serum	
2.8 : Bestimmung von Inulin im Serum	
2.9 : Bestimmung von PAH im Urin	
2.10: Bestimmung von Inulin im Urin	
2.11: Clearanceberechnung für Osmolarität	
3. : <u>Ergebnisse</u>	12
4. : <u>Diskussion</u>	23
5. : <u>Zusammenfassung</u>	30
6. : <u>Literaturverzeichnis</u>	36

1. Einleitung

1.1 Die Phasen der Harnkonzentrierung

Beobachtungen von H. W. Smith, Wesson und Anslow, Wirz Ullrich, Rapport und Brodsky haben gezeigt, daß an der Verdünnung und Konzentrierung des Endharns im distalen Nephron drei lokalisatorisch und funktionell unterscheidbare Phasen beteiligt sind (13, 44, 47 - 54).

Im proximalen Tubulus kommt es durch eine passive Wasserrückdiffusion zugleich mit einer aktiven $\text{Na}(\text{Cl})$ -Rückresorption zur isotonen Volumeneinengung des Tubulusharns auf $1/6$ der Primärharnmenge, ehe dieser in die Henlesche Schleife und das distale Nephron eintritt. Um nun hier seine osmotische Konzentration je nach dem Wasserbedarf des Organismus zu variieren, bedarf es zweier tubulärer Prozesse: erstens eine aktive Rückresorption von Natrium mit einer gleichen Anionenmenge und zweitens einer unter dem Einfluß von ADH (antidiuretisches Hormon) in den einzelnen Segmenten des distalen Nephrons wechselnden Permeabilität der Tubuluswand für eine passive Wasserdiffusion.

Die Phase I der Harnkonzentrierung ist in dem aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife lokalisiert (47, 48). Sie besteht in der Verdünnung des isotonischen Tubulusharnes durch eine aktive $\text{Na}(\text{Cl})$ -Rückresorption bei relativer Wasserimpermeabilität der Tubuluswand. Bei einer Wasserdilution wird dann die Verdünnung der Tubulusflüssigkeit infolge der fortlaufenden $\text{Na}(\text{Cl})$ -Resorption aus dem distalen Nephron bei gleichzeitiger Wasserimpermeabilität hier und in den Sammelrohren immer stärker, dagegen nimmt bei Ausscheidung eines hypertonen Endharns im Zustand der Hydropenie die Konzentration der Tubulusflüssigkeit unter dem Einfluß des vermehrt ausgeschütteten ADH gegen Ende des distalen Tubulus contortus wieder bis zur Plasmaisotonie, jedoch nicht darüberhinaus, zu (50 - 54). In dieser Phase II der Harnkonzentrierung wird also während einer Antidiurese unter

ADH-Wirkung die relative Wasserundurchlässigkeit der distalen Tubuluswand aufgehoben, so daß osmotisch freies Wasser aus dem hypotonen Tubulusharn bis zur Isotonie mit der Umgebung hinaussdiffundieren kann und der Tubulusharn wieder isotonisch wird. Der terminale Konzentrierungsvorgang, welcher den Harn schließlich hypertont macht, ist noch weiter distal in den Sammelrohren lokalisiert (44). Auch diese Phase III der Harnkonzentrierung in den Sammelrohren wurde durch Punktionsbefunde nachgewiesen (47, 48, 51). Sie zeigen, daß die osmotische Konzentration in den Sammelrohren aus der Tiefe des Nierenmarks bis zur Mündung auf der Papillenspitze ansteigend die Konzentration des Endharnes erreicht. Es handelt sich bei diesem terminalen Konzentrierungsvorgang um eine im Überschuß zu gelösten Stoffen ablaufende passive Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das umgebende hypertone Gewebe des medullären Interstitiums hinein. Die osmotische Konzentration des Gewebes und des Kapillarblutes steigt nämlich von der äußeren über die innere Markzone bis zur Papillenspitze in demselben Maße wie diejenige in den Sammelrohren bei der Harnkonzentrierung an, da das im Überschuß zu Wasser aus dem aufsteigenden Schleifenschenkel in der Phase I resorbierte NaCl unter Mitwirkung des Gegenstromprinzips peritubulär zu den haarnadelförmig verlaufenden Schleifenschenkeln angereichert wird (54). Damit wird die initiale NaCl -Konzentrierung im Nierenmark (Phase I) infolge der engen anatomischen Beziehungen zwischen der benachbart verlaufenden Henleschen Schleifen und Sammelrohren zur Voraussetzung der terminalen Konzentrierung (Phase III). Bei Hydropenie verstärkt das vermehrt freigesetzte ADH (4, 5) die Wasserpermeabilität der "porösen" Sammelrohrwand und fördert damit die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das umgebende Gewebsumilieu, bis dessen Konzentration auch vom Endharn erreicht ist (47, 48, 50-52, 54). Während einer Wasserdurese verhindert die Abwesenheit von ADH eine nennenswerte Wasserrückdiffusion und damit eine Harnkonzentrierung. ADH ermöglicht damit

die dreiphasisch ablaufende Harnkonzentrierung im Dienste der Wasserkonservierung durch endokrine Einflußnahme auf die Wasserdurchlässigkeit des distalen Tubulus contortus (Phase II) sowie auch der Sammelrohre (Phase III) unter Ausnutzung der räumlichen Bedingungen des Haarnadelgegenstromprinzips (13).

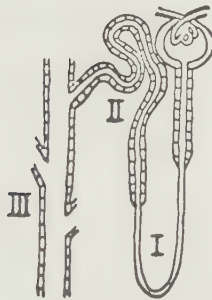


Abb. 1 Lokalisation der drei Phasen der Harnkonzentrierung

1.2 Das akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist eine unabhängig von renalen Grundleiden kurzfristig entstehende und fakultativ zur Urämie fortschreitende , reversible Niereninsuffizienz. Sie entsteht durch eine plötzliche, von der äußeren Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz unabhängige, kritische Herabsetzung der renalen Ausscheidungsfunktion und ist bisher durch eine kausale Therapie nicht zu beeinflussen. Vor der Einführung der Dialysebehandlung betrug die Letalität des Syndroms über 80% (11).

Als Ursache des akuten Nierenversagens unterscheiden wir die beiden Gruppen mit zirkulatorischer und nephrotoxischer Auslösung.

Bei 80% aller Fälle handelt es sich um zirkulatorisch ausgelöste Formen des akuten Nierenversagens vom Typ der Schockniere. In der Tabelle 1 sind häufige Ursachen zusammengestellt, wobei sich die einzelnen Faktoren häufig überlagern (8).

Hypovolämien

1. Blutverluste: äußere Verletzungen, Operationen, innere Blutungen, Abort
2. Plasmaverluste: Trauma, z.B. "Crush", Verbrennungen, Infektionen, Vergiftungen, Kapillarschädigung
3. Flüssigkeits- Elektrolytverluste: Diarrhöen, Punktionen, Erbrechen, Coma diabeticum, Addison

Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen

1. Mechanisch: Thrombose V. portae, V. cava inferior, Spannungspneumothorax, Lungenembolie, Gravidität
2. Neurogen-reflektorisch: Eingeweidenzerrungen, -- perforationen, -koliken, Karotissinusreflex
3. Zentralnervös: Schädigung des Vasomotorenzentrums, Narkotika, Hypnotika, Ganglioplegika
4. Toxisch und allergisch-anaphylaktisch: Endotoxine, artfremdes Eiweiß, intravasale Hämolysen
5. Regulativ: Fieber, Hyperpyrexie, Orthostase, akute intra-abdominale Druckentlastung (Aszites)

Kardiogener Schock

1. Verminderte Förderleistung: Infarkt, Myokarditis, hochgradige Bradykardie, Kugelthrombus
2. Behinderte Herzfüllung: Herzbeutel tamponade, paroxysmale Tachykardie, massive Lungenembolie

Tabelle 1: Ätiologie des akuten Nierenversagens
nach Buchborn (8)

Das akute Nierenversagen wird klinisch in vier unterscheidbare, mehr oder weniger fließend ineinander übergehende Stadien unterteilt. Dabei wird das Initialstadium (I) durch die extrarenalen Symptome der auslösenden Grundkrankheit (Schock, Nephrotoxie) bestimmt. Beginnender und manifester Schock führen im Dienst

der Blutdruckhomöostase regelmäßig zu einer vasokonstriktorisches bewirkten Minderung der Nierendurchblutung. Es kommt mit sinkendem Blutdruck nicht nur zur Senkung des Glomerulumfiltrats, sondern auch zu einer ischämischen Hypoxämie, die zuerst für die Na-transportierenden Tubulusepithelien mit ihrem besonders hohen O_2 Bedarf kritisch werden kann. Solche Hypoxien der Niere im Schock hemmen, wie übrigens auch die Nephrotoxine, den tubulären Na-Transport. Mit einem so hervorgerufenen Anstieg der fröhdistalen Na-Konzentration geht aber, wie bei der intakten Niere, unter Vermittlung der Macula densa im zugehörigen Nephron eine Minderung der Glomerulumfiltration infolge Drosselung der Vasa afferentia einher. Es kommt zu einem Absinken des intratubulären Drucks mit Verlangsamung und schließlich Sistieren der tubulären Strömung und so die Oligo-Anurie (II) des Nierenversagens. So werden im Augenblick einer hypoxisch bzw. nephrotoxisch bedingten Beeinträchtigung der tubulären Na-Konzervierung lebensbedrohliche Na-Verluste durch eine maximale Drosselung der glomerularen Natriumfiltration verhindert. Erst nach Erholung des tubulären Na-Transports kann auch die fröhdistale Na-Konzentration wieder absinken, die glomeruläre Filtratgröße nimmt wieder zu und es erfolgt der Übergang in das polyurische Stadium (III) des akuten Nierenversagens. Der rasch zunehmenden Diurese und der schließlich zur Norm abfallenden Azotämie liegt pathophysiologisch eine Kombination aus steigendem Glomerulumfiltrat und noch gestörter Harnkonzentration zu Grunde. Das Stadium der funktionellen Wiederherstellung (IV) endet entweder in einer Restitutio ad integrum oder in einer Defektheilung mit Weiterbestehen diskreter Partialfunktionsstörungen ohne praktische Bedeutung (3, 11, 13, 30, 37, 39).

1.3 Fragestellung

Nach Mertz, Sarre (31) und Grijm, Drukker und Jungerius (18) besteht bisher die Auffassung, daß Nieren nach akutem Nierenversagen vorübergehend refraktär für ADH oder aber nach Buchborn , Edel (10, 12) partiell refraktär für ADH sind. Wenn diese Auffassung richtig ist, so müßte vorübergehend ein plasmahypotoner Harn ausgeschieden werden. Auch unter einer osmotischen Diurese, die das Polyuriestadium nach akutem Nierenversagen charakterisiert, ist dann ein verdünnter Harn zu erwarten (6, 9).

In dieser Arbeit sollte bei zehn Patienten in der polyurischen Phase des akuten Nierenversagens unter der Bedingung der forcierten osmotischen Diurese (6) bestimmt werden, ob es auch hier bei zunehmender osmotischer Beladung der Nephro- ne (C_{osmol}) zu einer tubulären Rückdiffusion von osmotisch freiem Wasser ($^T\text{CH}_2\text{O}$) kommt oder ob, wie beim Diabetes insipidus renalis, weniger osmotisch freies Wasser rückdiffundiert. Weiter sollte das Verhalten der endogenen Kreatininclearance ($C_{\text{Kreat.}}$), des Glomerulumfiltrats (C_{Inulin}) und des effektiven Nierenplasmadruckflusses (C_{PAH}) unter dieser Bedingung bestimmt, sowie die Elektrolytkonzentration von Natrium, Kalium und Harnstoff in Serum und Urin gemessen werden.

2. Hauptteil

2.1 Krankengut

Es wurden zehn Patienten in der diuretischen Phase nach akutem Nierenversagen untersucht, die sich vom Juni 1970- Januar 1973 in der stationären Behandlung der medizinischen Universitätsklinik Marburg befanden. Die Ätiologie der akuten Nierenversagen

geht aus Tabelle 2 hervor. Nierenversagen, die auf glomeruläre Erkrankungen zurückgeführt werden konnten, wurden aus dieser Arbeit herausgenommen. Es handelt sich um sechs weibliche und vier männliche Patienten im Alter von 33 - 70 Jahren ($M = 49,2$ Jahre). Als Beginn des diuretischen Stadiums galt der Tag, an dem erstmalig mehr als 400 ml Harn / 24 Stunden ausgeschieden wurden.

2.2 Durchführung der Untersuchung, Methodik, Analyse

Die Prüfung der Harnkonzentrierung wurde unter den Bedingungen der Antidiurese mit der Methode der forcierten osmotischen Diurese (6, 10) vorgenommen. Alle Untersuchungen fanden vormittags statt. Die Patienten hatten vorher eine Flüssigkeitskarenz von 17 Stunden. Nach zwei bis drei Harnsammelperioden von 15 - 30 Minuten Dauer wurde nach einer Serumleerwertentnahme mit der initialen Injektion von 20 ml 10% Inulin und 2 ml 20% PAH begonnen. Sofort anschließend begannen wir mit der Dauerinfusion von 5 mg Inulin / Minute und 2,5 mg PAH / Minute. Es folgten drei bis vier Harnsammelperioden von je 15 Minuten Dauer, während der wir die Einstellung eines konstanten Serum - Inulin - PAH - Spiegels abwarteten. In der Folgezeit wurde bis zum Ende des Versuchs alle 15 Minuten Harn gesammelt und genau zwischen zwei Harnsammelperioden 9 ml Blut venös entnommen. Nach drei weiteren Harnsammelperioden wurden zur Erzielung der forcierten osmotischen Diurese 1000 ml 10% Mannitol (Osmofundin[®]) in einem Zeitraum von 50 - 90 Minuten ($M = 68$ Minuten) intravenös infundiert.

Einschließlich einer Leerwertprobe für Serum und Urin erfolgten nach Erreichen des konstanten Inulin - PAH - Serum - Spiegels 12 - 15 Harnsammelperioden kombiniert mit ebensoviel Blutentnahmen.

Bestimmt wurden im Serum Osmolarität, Kreatinin, Harnstoff,

Natrium, Kalium, Inulin und PAH. Der Harn wurde durch einen Blasenverweilkatheter gewonnen und in einem geeichten Glaszylinder gemessen. In allen Harnportionen wurden ebenfalls Osmolarität, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Inulin und PAH bestimmt.

2.3 Die Osmolalität wurde mit dem Osmometer der Fa. Kauer (Berlin) bestimmt. Im Bereich von 300 mosm/l betrug der methodische Fehler $2s = \begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} 3 \text{ mosm/l}$.

2.4 Die Werte für Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium wurden für Serum und Urin im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Marburg im Routineprogramm mitbestimmt.

2.5 Für die Analyse von Inulin und PAH wurden folgende Reagenzien benötigt und bei Zimmertemperatur verwendet:

- 1) 10% ZnSO_4 - Lösung
- 2) 1/2n NaOH
- 3) 1/10n HCl
- 4) 0,1% NaNO_2 - Lösung
- 5) 0,5% Aminosulfosäure
- 6) 0,1% N-aethyl- -naphtylaminhydrobromid
- 7) Methylalkohol
- 8) 0,1% Resorcinol - Lösung
- 9) 96% Alkohol
- 10) 30% HCl

2.6 Im Serum begann die Bestimmung von Inulin und PAH in einem zunächst gemeinsamen Arbeitsgang (14, 19, 40).

Ausführung: Zu 3 ml Serum werden tropfenweise 6 ml 10% ZnSO_4 gegeben und im Erlenmeyerkolben geschüttelt und schließlich mit 15 ml Aqua dest aufgefüllt. Nach 5 Minuten wird alles durch ein Papierfilter (S & S 515) filtriert.

2.7 Bestimmung von PAH im Serum

Ausführung: Zu 10 ml Filtrat werden 2 ml 1/10 n HCl gegeben und im Erlenmeyerkolben geschüttelt. Es wird 1 ml 0,1% NaNO_2 zugesetzt, gut geschüttelt und 5 Minuten gewartet. Es folgen 1 ml 0,5% Aminosulfosäure, schütteln und noch 5 Minuten warten. Jetzt werden noch 1 ml 0,1% N-äthylaminhydrobromid hinzugegeben. Wieder wird geschüttelt. Die Farbstoffbildung setzt sofort ein. Nach 40 Minuten ist eine bis zu zwei Stunden konstante Farbtiefe vorhanden, die im Photometer Eppendorf mit dem Filter 546 m μ gemessen wird.

2.8 Bestimmung von Inulin im Serum

Ausführung: Zu 2 ml Filtrat werden in einem langen Reagenzröhrchen 1 ml 0,1% Resorcinol und 7 ml 30% HCl gegeben und diese Mischung 25 Minuten im Wasserbad bei 80 °C erwärmt, wobei eine rötliche Verfärbung auftritt. Anschließend wird 3 Minuten abgekühlt und sofort im Photometer Eppendorf mit dem Filter 492 m μ die Farbsintensität gemessen.

Bestimmung von Inulin und PAH im Urin (40)

Der Urin mußte zur Messung mit Aqua dest verdünnt werden. Wir verdünnten Inulin 1 : 100 und PAH 1 : 2 000 mit Eppendorf-Pipetten.

2.9 Bestimmung von PAH im Urin

Ausführung: Zu 10 ml verdünntem Urin (1:2 000) werden 2 ml 1/10 n HCl hinzugegeben und im Erlenmeyerkolben gut gemischt. Dann wird 1 ml 0,1% NaNO_2 hinzugefügt und gut geschüttelt. Nach 5 Minuten Wartezeit wird 1 ml 0,5% Aminosulfosäure zugesetzt, geschüttelt und nach weiteren 5 Minuten 1 ml 0,1% N-äthyl- α -naphthylaminhydrobromid hinzugefügt und wieder geschüttelt. Die

Farbstoffbildung setzt sofort ein und erreicht nach ca. 40 Minuten eine bis zu zwei Stunden konstant bleibende Farbtiefe, die im Photometer Eppendorf mit dem Filter 546 m μ gemessen wird.

2.10 Bestimmung von Inulin im Urin

Ausführung: Zu 2 ml verdünntem Urin (1 : 100) werden in einem langen Reagenzröhrchen 2 ml 0,1% Resorcinol und 5 ml 30% HCl zugegeben, geschüttelt und die Röhrchen mit Glaskugeln zugedeckt. Dieses Gemisch wird 25 Minuten im Wasserbad auf 80 C erhitzt und anschließend 3 Minuten in kaltem Wasser abgekühlt; die rötliche Verfärbung wird sofort im Photometer Eppendorf mit dem Filter 492 m μ gemessen.

2.11 Die Clearanceberechnungen werden mit folgender Grundformel durchgeführt:

$$C = \frac{U}{P} \times V$$

Die Clearance der Soluta (C_{osm}) wurde aus dem Harnminutenvolumen (V) und der Solutakonzentration von Urin (U_{osm}) und Plasma (P_{osm}) errechnet.

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \times V$$

Diese wurde dem Harnzeitvolumen (V) gegenübergestellt und mit dem isoosmotischen Parameter verglichen.

Dieser stellt in einem Diagramm mit den Koordinaten $x = \text{HZV}$ und $y = C_{\text{osm}}$ eine Hilfslinie mit einem Neigungswinkel von 45° (Regressionskoeffizient $r = 1,000$) dar, da bei Isoosmolarität C_{osm} gleich HZV ist (6, 28, 55).

Ist der ausgeschiedene Harn dagegen hypotonisch, dann enthält er neben C_{osm} noch einen weiteren Wasseranteil, der im distalen Nephron in Abwesenheit von ADH durch Rückresorption von

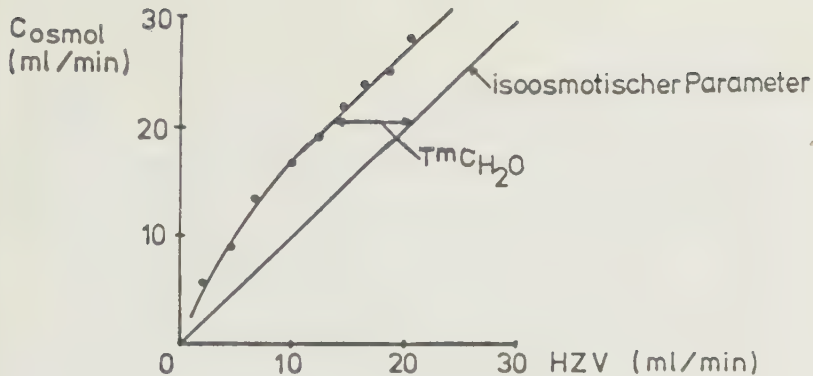


Abb. 2 (nach Buchborn, E., im Handbuch der inneren Medizin
Bd. VIII/1)

osmotisch wirksamen gelösten Harnbestandteilen befreit wurde .
und daher als Clearance des osmotisch freien Wassers C_{H_2O} be-
zeichnet wird:

$$V = C_{osm} + C_{H_2O}$$

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Im hypertonen Harn dagegen findet sich infolge der Wasser-
rückdiffusion aus den Sammelrohren ein Defizit an osmotisch
freiem Wasser, das gleich dem Wasservolumen ist, welches aus
dem isoosmotischen Tubulusharn in das hypertone Nieren-
mark zurückdiffundiert. Dadurch nimmt C_{H_2O} einen negativen
Wert an, doch ist es rechnerisch vorteilhafter, diese dem konzen-
trierten Endharn entzogene Flüssigkeitsmenge, welche ihm zur
Wiederherstellung der Plasmaisotonie wieder zugesetzt werden
müßte, mit positivem Vorzeichen als T_{CH_2O} zu bezeichnen (13):

$$T_{CH_2O} = C_{osm} - V = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}} - V$$

Wenn T_{CH_2O} bei zunehmender osmotischer Beladung der Neph-

rone (C_{osm}) mit steigenden Harnmengen nicht abnimmt, wird ein tubuläres Transportmaximum für osmotisch freies Wasser ($\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$) angegeben. Für die Regressionsgerade ergibt sich in diesen Fällen eine Neigung entsprechend $r = 1,000$ bzw. größer. Wenn der Regressionskoeffizient indessen kleiner als $r = 0,9600$ ist, wird eine Abweichung, die den methodischen Fehler überschreitet, angenommen (55). In diesen Fällen kommt es mit steigender osmotischer Beladung der Nephronen zu einer ständig abnehmenden Rückdiffusion und schließlich zur Ausscheidung von osmotisch freiem Wasser wie beim Diabetes insipidus renalis (9).

3. Ergebnisse

Bei zehn Patienten wurde im Verlauf der diuretischen Phase nach akutem Nierenversagen eine maximale osmotische Diurese mit Mannitol unter hydropenischen Bedingungen induziert. Die Untersuchungen wurden zwischen dem 6. und 15. Tag nach Diuresebeginn durchgeführt. Die Inulin - Clearance war gegenüber der Norm ($80-120 \text{ ml/min/1,73m}^2$) noch deutlich eingeschränkt. Sie betrug im Mittel 23 ml/min mit einer Streubreite zwischen $3,34$ und 34 ml/min . Entsprechend war auch die gleichzeitig bestimmte endogene Kreatinin - Clearance erniedrigt. In Abbildung 3 sind alle zur selben Zeit bestimmten Clearancewerte für Inulin und Kreatinin gegeneinander aufgetragen. Im niedrigen Filtratbereich ist die Kreatinin - Clearance durchschnittlich zweifach erhöht im Vergleich zur Inulin - Clearance, im hohen Filtratbereich findet sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Inulin- und Kreatinin - Clearance. Im gleichen Maße wie die Inulin-Clearance war auch die PAH - Clearance reduziert (Abb. 11). Das prozentuale Verhältnis $C_{\text{Inulin}}/C_{\text{PAH}}$ lag mit 16% (Mittelwert) im unteren Normbereich (Tabelle 2). Das mittlere Harnzeitvolumen vor der Mannitolinfusion betrug $1,39 \text{ ml/min}$ mit einer Streuung zwischen $0,63$ und $3,33 \text{ ml/min}$.

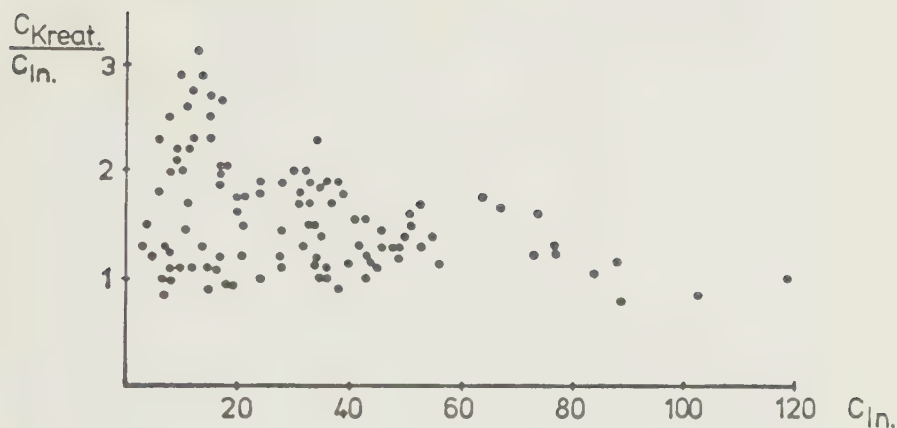


Abb. 3 Im niedrigen Filtratbereich ist die Kreatinin-Clearance durchschnittlich zweifach erhöht im Vergleich zur Inulin-Clearance, im hohen Filtratbereich findet sich eine gute Übereinstimmung zwischen Inulin- und Kreatinin-Clearance.

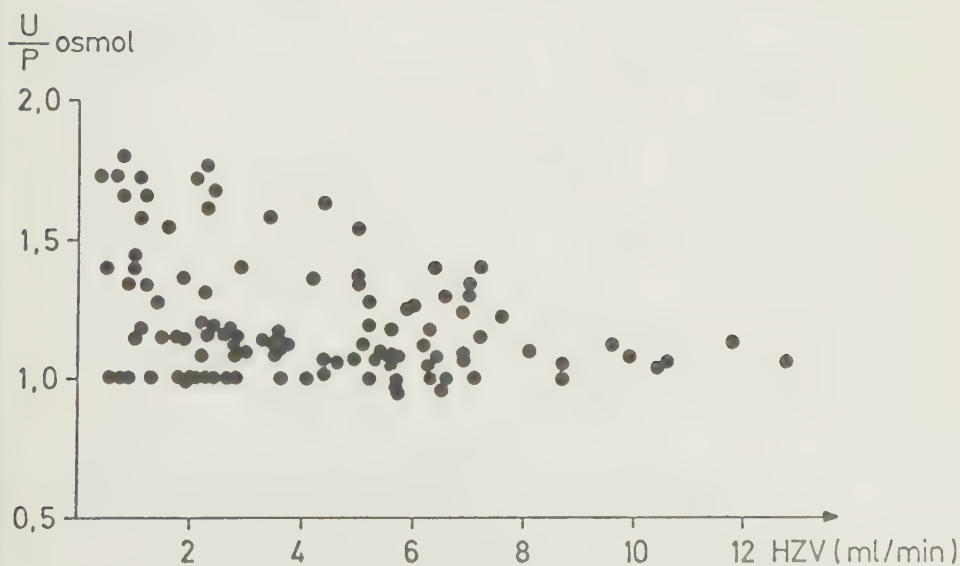


Abb. 4 Die Urin-Osmolaritäten blieben auch unter der forcierten osmotischen Diurese plasmahyperton, wobei bei hohem Harnzeitvolumen sich die Osmolaritäten der Isotonen asymptotisch näherten.

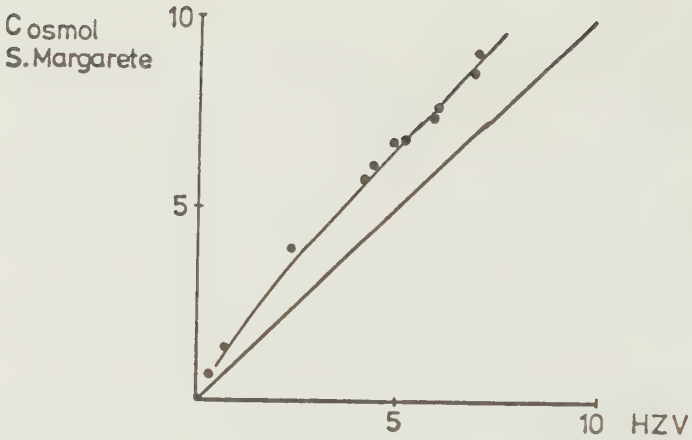


Abb. 6

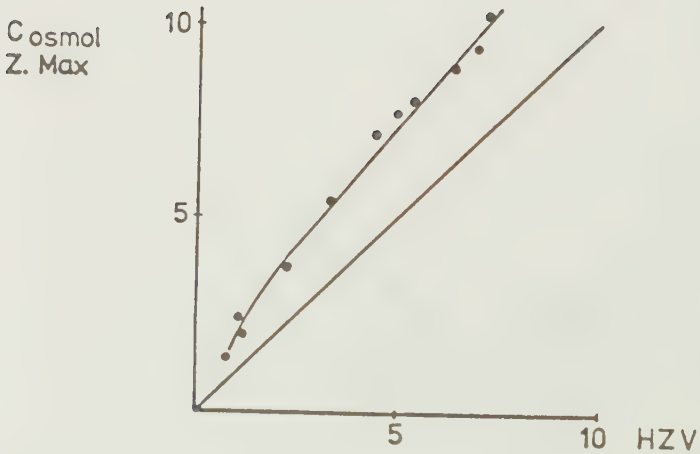


Abb. 7

Abb. 6 und 7 zeigen typische Beispiele für einen Diuresezuwachs im hypertonen Bereich. Die Regressionsgerade hat einen Wert über 0,960, ein TmC_{H_2O} lässt sich gut bestimmen.

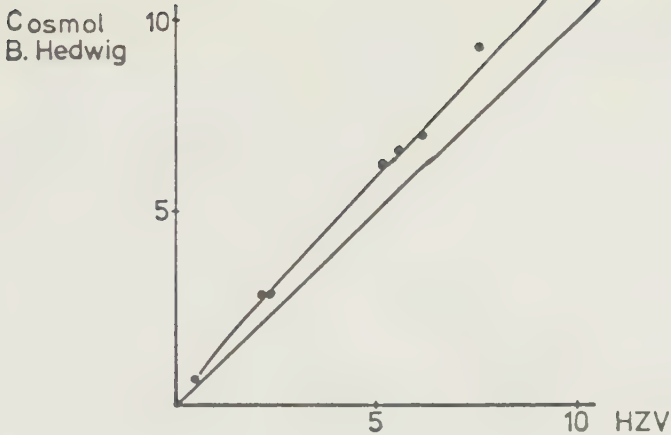


Abb. 8 Die Abbildung zeigt ein typisches Beispiel für einen Diuresezuwachs im hypertonen Bereich. Die Regressionsgerade hat einen Wert über 0,960, ein TmC_{H_2O} lässt sich gut bestimmen.

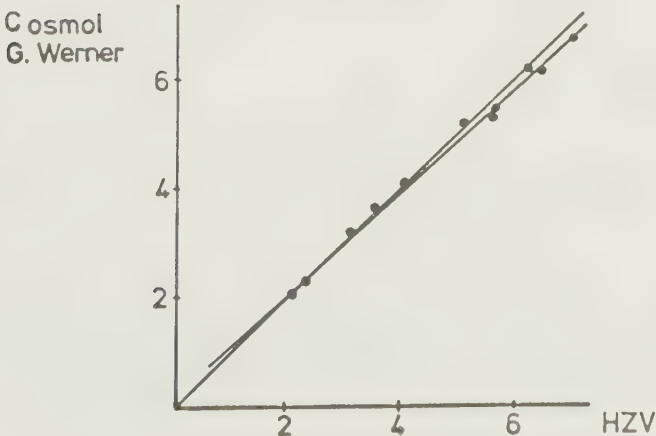


Abb. 9 In diesem Beispiel ist zwar der Harn im niedrigen Filtratbereich isoton, bei steigendem Filtratvolumen erfolgt der Diuresezuwachs hypoton. Die Regressionsgerade neigt sich gegen den isotonen Parameter. Es lässt sich kein TmC_{H_2O} bestimmen.

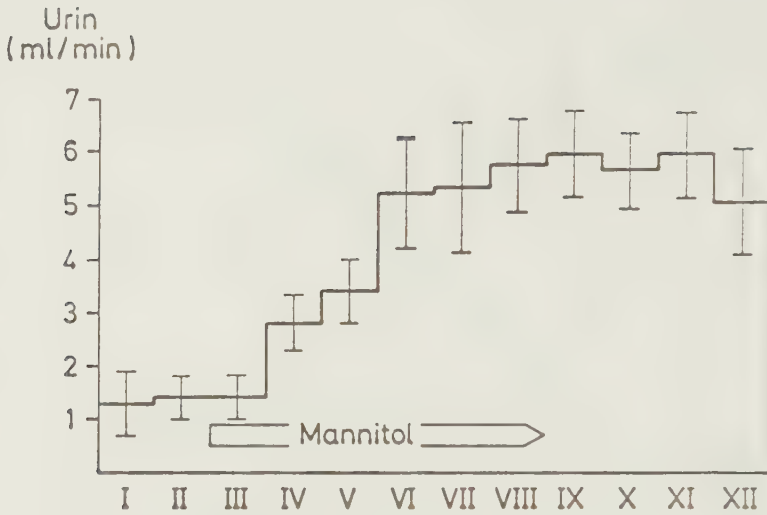


Abb. 10 Urinausscheidung in der Vorperiode und während der forcierten osmotischen Diurese

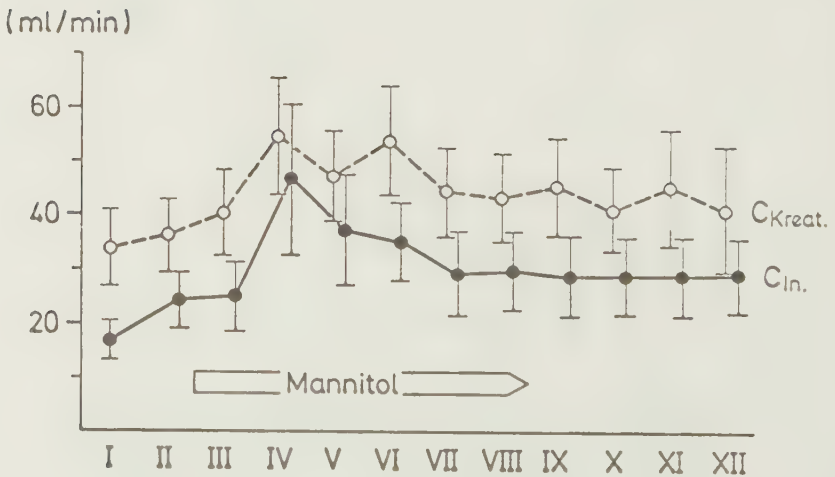


Abb. 11 Inulin-Clearance und Kretinin-Clearance in der Vorperiode und während der forcierten osmotischen Diurese

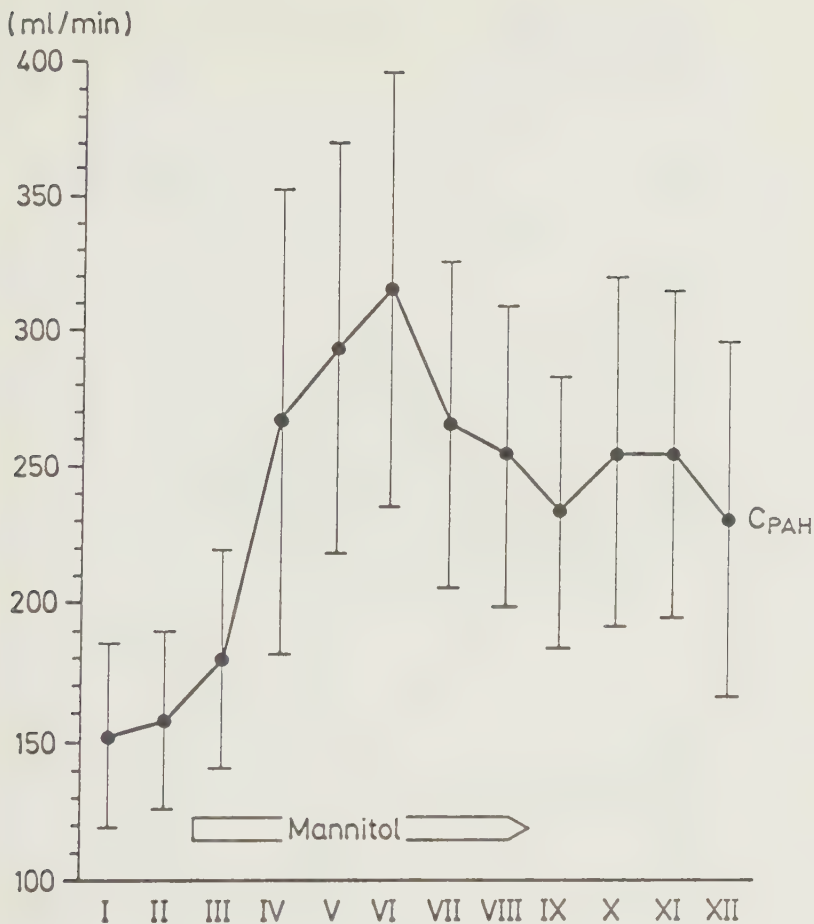


Abb. 12 PAH-Clearance in der Vorperiode und während der forcierten osmotischen Diurese

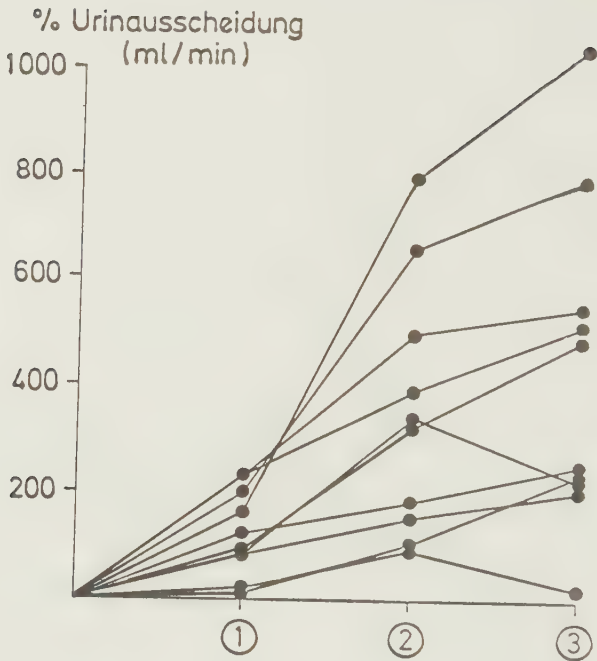


Abb. 13

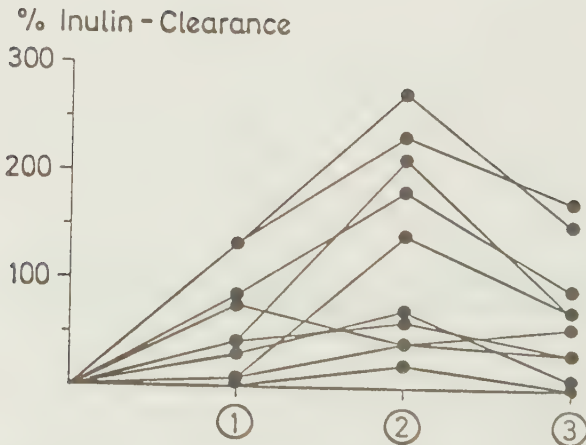


Abb. 14

Abb. 13 und 14 zeigen die prozentuale Zunahme der Urinausscheidung bzw. Inulin-Clearance an drei verschiedenen Punkten während der forcier-ten osmotischen Diurese.

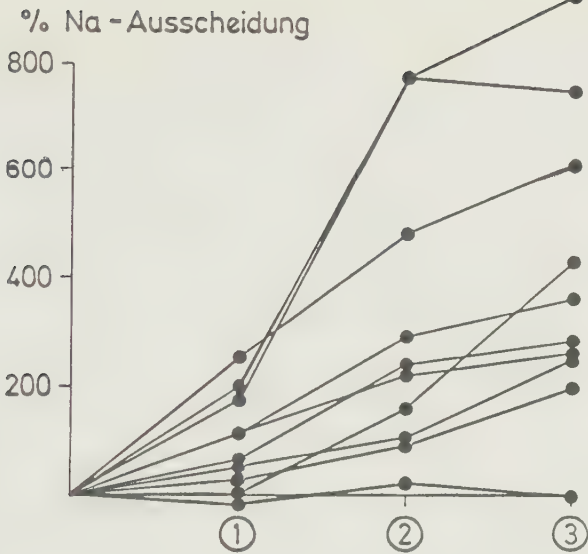


Abb. 15

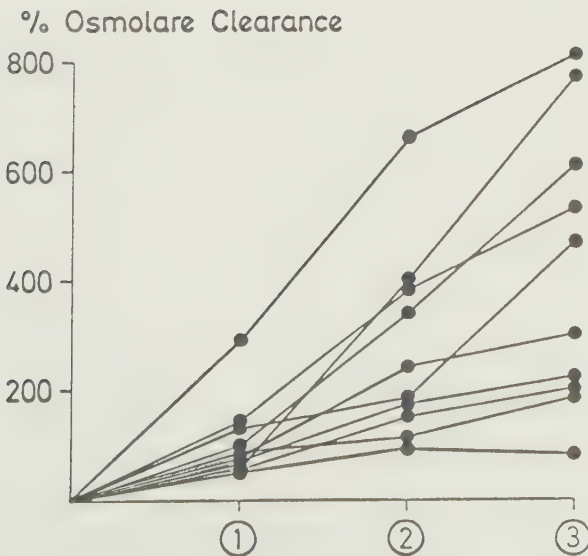


Abb. 16

Abb. 15 und 16 zeigen die prozentuale Zunahme der Natriumausscheidung im Urin bzw. der osmolaren Clearance an drei verschiedenen Punkten während der forcierten osmotischen Diurese.



Abb. 17 Die Abbildung zeigt die prozentuale Zunahme der PAH-Clearance an drei verschiedenen Punkten während der forcierten osmotischen Diurese.

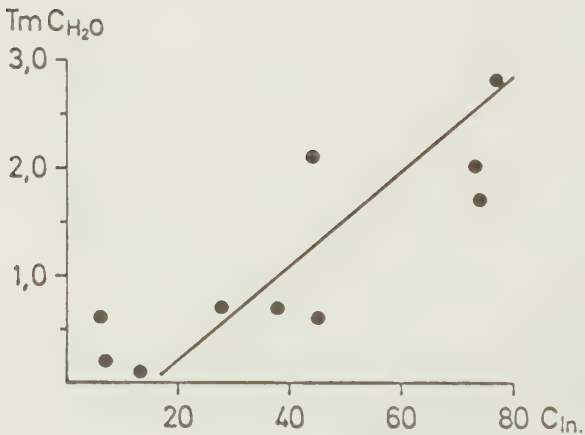


Abb. 5 Korrelation zwischen Inulin-Clearance und dem TmC_{H_2O} . Bei niedrigem Glomerulumfiltrat war das TmC_{H_2O} erniedrigt.

Die osmolare Clearance war im Verhältnis zum Glomerulumfiltrat mit einer Streubreite von 3,3 bis 21,9% deutlich erhöht

($\frac{C_{\text{osmol}} \times 100}{C_{\text{In}}}$), erhöht war auch entsprechend der Anteil des

im Endharn ausgeschiedenen Wassers am Glomerulumfiltrat

($\frac{\text{HZV} \times 100}{C_{\text{In}}}$). Er betrug zwischen 1,95 und 26,26% (Mittelwert: 10,25%).

Alle Patienten hatten zum Untersuchungsbeginn einen osmolaren U/P-Quotienten größer als 1. Unter der Mannitol - Infusion wurde das Harnzeitvolumen im Mittel auf 7,13 ml/min (Streuung 2,83 - 12,8 ml/min) gesteigert. Die osmolare Clearance nahm beträchtlich zu. Sie betrug im Mittel 7,88 ml/min ($\pm 5,1$). Die osmolare Clearance lag zwischen 19 und 62% der Inulin - Clearance. Das im Endharn ausgeschiedene Wasser betrug im Mittel 28,7% (11,23 - 60,7%) des Glomerulumfiltrats (Tabelle 3, 4).

In Abbildung 4 ist der osmolare U/P-Quotient dem Harnzeitvolumen gegenübergestellt. Die Urin - Osmolaritäten blieben auch unter der forcierten osmotischen Diurese plasmahyperton, wobei bei hohem Harnzeitvolumen sich die Osmolaritäten der Isotonen asymptotisch näherten.

Bei der Prüfung der Regressionsgeraden ($C_{\text{osmol}}/\text{HZV}$) ergab sich bei neun Patienten ein Wert über 0,960 (Tab. 4). Bei einem Patienten war die Regressionsgerade gegenüber dem isotonen Parameter geneigt, sodaß sich ein $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ nicht errechnen ließ. Bei den übrigen Patienten fand sich ein $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ zwischen 0,2 und 2,8 ml/min. Das $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ bezogen auf das Glomerulumfiltrat lag mit 3,6% (1,4 - 5,9%) im Normbereich (Tab. 4). Zwischen der Inulin - Clearance und dem $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ ergab sich eine positive Korrelation. Bei niedrigem Glomerulumfiltrat war das $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ erniedrigt (Abb. 5).

In Abbildung 6 bis 9 sind typische Beispiele dargestellt. Bei Patient 6 mit weitgehend wiederhergestellter Nierenfunktion

erfolgt der Diuresezuwachs isoton im hypertonen Bereich. Das $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ läßt sich gut bestimmen (Abb. 7).

Bei Patient 10, der ebenfalls in einer frühen diuretischen Phase untersucht wurde, war zwar der Harn im niedrigen Filtratbereich isoton, bei steigendem Filtratvolumen erfolgte der Diuresezuwachs hypoton, sodaß sich eine Neigung der Regressionsgeraden gegen den isotonen Parameter ergab und sich kein $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ errechnen ließ (Abb. 9).

Unter der Mannitol - Infusion kam es zu einem deutlichen Anstieg der Inulin-, Kreatinin- und PAH- Clearance, wobei nach einem anfänglichen Gipfel in den ersten drei Clearanceperioden ein relativ gleichmäßiges Plateau erreicht wurde, welches sich aber weiterhin deutlich über den Ausgangswerten hielt. Der initiale Gipfel lag deutlich vor dem Maximum der osmotischen Diurese (Abb. 10-12).

In Tabelle 2 und 3 ist die Änderung der Inulin-, Kreatinin- und PAH- Clearance gegenüber den Ausgangswerten dargestellt, wobei jeweils die Clearancewerte zum Zeitpunkt der maximalen osmotischen Diurese herangezogen wurden. Im Durchschnitt wurde die Inulin - Clearance von 23 auf 32 ml/min erhöht, die PAH- Clearance von 165 auf 302 ml/min. Die Filtrationsfraktion zeigte dabei eine nicht signifikante Abnahme von 16,07% auf 14,59%.

Unter der induzierten Mannitol - Diurese kam es zu keiner signifikanten Abnahme der U_{Na} - Konzentration. Dies bedeutet bei steigendem Harnzeitvolumen eine erhebliche Zunahme der renalen Na- Ausscheidung. Die K- Ausscheidung wird wesentlich geringer erhöht, woraus eine erhebliche Zunahme des $\text{U}_{\text{Na/K}}$ - Quotienten erfolgt. Die Na- Rückresorption wird im Mittel von 96,3% auf 86% reduziert (Tab. 5).

Die Harnstoff - Clearance wurde durch die Mannitol - Infusion zwar im Mittel von 14,7 ml/min auf 26,3 ml/min erhöht, das Verhältnis von C_{Urea} zu $\text{C}_{\text{Kreat.}}$ änderte sich jedoch von 55% auf 61% nur unwesentlich (Tab. 3).

In den Abbildungen 13 bis 17 werden noch einmal graphisch die prozentualen Veränderungen des Harnzeitvolumens, der Inulin-, PAH- und osmolaren Clearance sowie der Natrium-Ausscheidung zwischen Vorperiode und drei Messpunkten während der forcierten osmotischen Diurese angegeben.

4. Diskussion

Die Annahme einer ADH- Refraktärität nach akutem Nierenversagen geht auf Untersuchungen zurück, wonach weder die Stimulierung der endogenen ADH- Ausschüttung, noch die exogene ADH- Zufuhr in der diuretischen Phase nach akutem Nierenversagen eine Zunahme der Harnkonzentration bewirken (18, 31, 36). Diese Untersuchungen beweisen jedoch nicht eine ADH- Refraktärität im Sinne eines renalen Diabetes insipidus, da in diesem Stadium eine osmotische Diurese vorliegt. Mit der Höhe der osmotischen Beladung nimmt bei Antidiurese die maximal erreichbare Harnkonzentration bei normaler ADH- Ansprechbarkeit des Tubulus zunehmend ab und nähert sich asymptotisch der Plasmakonzentration (6).

Die scheinbar tubuläre ADH- Refraktärität wäre daher eine normale Folge der osmotischen Diurese. Bei Zunahme der glomerulären Filtration und Rückgang der osmotischen Diurese nimmt die maximal erreichbare Harnkonzentration zu, ohne daß daraus die Rückbildung einer vermeintlich Diabetes insipidus ähnlichen Nierenfunktionsstörung abgeleitet werden kann.

Die aussagekräftigste Untersuchung zur Diagnostik der ADH- Wirkung ist die Untersuchung mit forcierter osmotischer Diurese. Der Nachweis eines Transportmaximums für osmotisch freies Wasser TmC_{H_2O} , der einen isotonen Diuresezuwachs im hypertonen Bereich voraussetzt, ist ein sicheres Kriterium für ungestörte ADH- Wirkung am Tubulus.

Voraussetzung für die Untersuchung ist, daß sie unter hydropenischen Bedingungen vorgenommen wird oder bei Vorliegen eines

zentralen Diabetes insipidus exogen ADH zugeführt wird. Bei Vornahme der Untersuchung unter der Bedingung des Wasserüberschusses und damit einer Unterdrückung der endogenen ADH-Sekretion, sind falsch positive Befunde im Sinne eines renalen Diabetes insipidus zu erwarten. In gleicher Weise kann die Mannitol-Infusion durch Expansion des Extrazellularraumes mit Überfüllung des Niederdrucksystems sowie durch passagere Hyponatriämie (1, 2, 20, 23, 34, 39) die endogene ADH-Sekretion blockieren, wodurch der Nachweis einer $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ nicht gelingt und fälschlicherweise eine ADH-Refraktärität vorgetäuscht wird. Diese Fehlermöglichkeit schränkt die Brauchbarkeit der Methode in der oligoanurischen oder frühen polyurischen Phase ein. Die Untersuchungen wurden deshalb nach dem Höhepunkt der polyurischen Phase bei einem mittleren Inulin-Clearance von 23ml/min vorgenommen. Es bestand noch eine deutliche spontane osmotische Diurese. Der U/P-Quotient für Osmolarität nach der 17 Stunden Durstperiode lag bei allen Patienten über 1 und dokumentiert, daß die Untersuchung unter hydropenischen Bedingungen vorgenommen wurde.

Nach der Mannitol-Infusion kam es zu einer erheblichen Steigerung des Harnzeitvolumens bei allen Patienten. Das Verhältnis von C_{osmol} zu C_{In} mit 30% zeigt an, daß im Durchschnitt eine nahezu maximale osmotische Diurese erreicht wurde. Bei neun der zehn untersuchten Patienten zeigte sich für die Beziehung C_{osmol} zu HZV ein Regressionskoeffizient von $> 0,960$. Für diese Patienten war ein $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ nachzuweisen und somit ein Diabetes insipidus renalis auszuschließen.

Nur bei einem Patienten zeigte sich wie beim Diabetes insipidus renalis ein hypotoner Diuresezuwachs. Bei niedrigen Harnzeitvolumen wies auch dieser Patient einen hypertonen Harn auf. Erst bei höherer Solutabeladung der Nephronen wurde ein hypotoner Harn ausgeschieden. Dieser Befund ist typisch für eine partielle ADH-Refraktärität. Es ist aber mit letzter Sicherheit nicht auszu-

schließen, daß die Mannitol-Infusion selbst die endogene ADH- Sekretion behindert hat, da bei diesem Patienten die Untersuchung in einer relativ frühen Phase der Polyurie vorgenommen worden ist.

Die Untersuchungen bestätigen die Befunde von Lange, Seybold und Dölle (28), die in ähnlicher Weise ein normales Ansprechen des Tubulus beim akuten Nierenversagen auf ADH gefunden hatten. Ausnahmen von dieser Regel fanden die Autoren lediglich bei Patienten mit Störungen, die bekannterweise häufig mit einem renalen Diabetes insipidus verbunden sind, wie Hypercalcämie und Pyelonephritis.

Die hier vorgenommenen Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten der diuretischen Phase nach akutem Nierenversagen lassen keinen Schluß zu, ob zu einem früheren Zeitpunkt eine tubuläre ADH- Refraktärität vorlag. Es konnte aber gezeigt werden, daß selbst in der oligoanurischen Phase des akuten Nierenversagens ein plasmahypertoner Harn ausgeschieden werden konnte, wenn durch Abnahme des Körpergewichts eine Hydropenie erreicht wurde (29).

Auch bei fehlender ADH- Wirkung kann eine Abnahme des Glomerulumfiltrats zu einer Konzentrierung des Harns führen. So kann beim Diabetes insipidus renalis durch künstliche Verminderung des Glomerulumfiltrats (z.B. Diuretika) die Wasserausscheidung verringert werden. Voraussetzung dafür ist, daß die Solutabelastung der Nephren mit intakter resorptiver Kapazität durch Abnahme des Glomerulumfiltrats vermindert wird. In der oligoanurischen Phase und auch in der vorliegenden Untersuchung ist sowohl die spontane, als auch die induzierte Solutabelastung der Nephrone erhöht. Die hohe Solutabelastung der Nephrone mit Ausscheidung eines konzentrierten Harnes spricht deshalb gegen eine ADH- Refraktärität beim akuten Nierenversagen (29). Eine allein filtratbedingte Harnkonzentration beim Diabetes insipidus renalis würde bei zunehmender osmotischer Diurese zur Aus=

scheidung eines hypotonen Harnes führen.

Die klinische Bedeutung des Nachweises, daß der Tubulusapparat im Verlaufe des akuten Nierenversagens auf ADH anspricht, liegt daran, daß der Nachweis eines verdünnten Harnes auch im Stadium der oligoanurischen Phase (Oligoanurie) auf eine Überwässerung hinweist und umgekehrt ein konzentrierter Harn einer Antidiurese bei Hydropenie entspricht (28, 29). Bei der in der Regel maximalen osmotischen Diurese während der oligoanurischen Phase sind allerdings nur geringfügige Abweichungen des U/P- Quotienten von 1 zu erwarten. Bei der geringfügigen Fehlerbreite der Osmolaritätsbestimmung ($\pm 1\%$) sind diese Abweichungen jedoch als klinisch relevant zu bewerten. Bei der aus methodischen Gründen weiten Streuung der Beziehung zwischen Osmolarität und spezifischem Gewicht ist die Messung des spezifischen Gewichtes für diese Fragestellung ohne Bedeutung. Patienten mit akutem Nierenversagen sind infolge Überwässerung durch Lungenödem und Hirnödem besonders in der oligoanurischen Phase gefährdet. Die Überwässerung droht nicht nur durch exogene Flüssigkeitszufuhr, sondern auch durch endogene Wasserbildung und Freisetzung von Zellwasser durch Fett- und Muskelgewebsabbau (42).

Die verfügbaren klinischen Methoden zur Bestimmung des Hydratationszustandes haben zum Teil nur begrenzten Wert, da sie durch verschiedene zusätzliche Faktoren beeinflusst werden (Hämatokrit, Gesamteiweiß, Serum-Natrium, Körpergewicht, zentral-venöser Druck, PO_2 im Serum).

Die regelmäßigen täglichen Bestimmungen des U/P- Quotienten für Osmolarität stellen somit eine relativ einfache Methode dar, um eine zusätzliche Information über den Hydratationszustand und eine bedrohliche Überwässerung zu monitorisieren. Nachdem in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen worden ist, daß der Tubulus in der Regel auf ADH normal reagiert, bedeutet ein

U/P- Quotient unter 1 in jeder Phase des akuten Nierenversagens Wasserdurese (Überwässerung) und ein U/P- Quotient über 1 Antidiurese. Über das quantitative Ausmaß des Wasserddefizits oder des Wasserüberschusses läßt sich hierdurch keine Aussage machen.

Der Nachweis des TmC_{H_2O} ist offensichtlich eine Eigenheit der durch Mannitol induzierten Diurese. Bei forcierter osmotischer Diurese mit Na- Infusion läßt sich ein solches Transportmaximum nicht nachweisen (1, 15, 16, 31, 34). Die Rücknahme osmotisch freien Wassers aus den Sammelrohren nimmt dabei mit steigendem Harnzeitvolumen kontinuierlich zu. Die Begrenzung der Rücknahme osmotisch freien Wassers unter steigender osmotischer Diurese durch Mannitol auf ein Transportmaximum wird daher als Pseudomaximum gewertet. Es dürfte daher bedingt sein, daß unter der Mannitol-Diurese die Hypertonizität der Markzone limitiert ist, weil ein maximaler Konzentrationsunterschied zwischen Tubuluslumen und Interstitium nicht überschritten werden kann. Für die Diagnostik der konzentrativen Leistung der Phase II der Harnkonzentration ist diese Frage ohne Bedeutung.

Das unter den Versuchsbedingungen gemessene TmC_{H_2O} war deutlich erniedrigt. Es ergab sich zwischen der Einschränkung der Nierenfunktion (C_{In}) und dem TmC_{H_2O} eine signifikante Korrelation. Störung der Phase I (Na- Rückresorption der Henleschen Schleife) und Störung der Phase III (Rückdiffusion in den Sammelrohren) sind auf Grund funktioneller Untersuchungen schwer zu unterscheiden, zumal die Phase III der Harnkonzentration den Aufbau eines hypertonen Nierenmarkes zur Voraussetzung hat. Die TmC_{H_2O} bezogen auf die Inulin-Clearance läßt eine gewisse Differenzierung zu. Normale filtratbezogene TmC_{H_2O} - Werte sprechen für eine vorwiegende Störung der Phase I der Harnkonzentration. Nach den Untersuchungen ist festzustellen, daß für die verminderte konzentrative Leistung der Niere beim akuten Nierenversagen nicht ein Diabetes insipidus renalis ver-

antwortlich ist, sondern die Unfähigkeit der Niere, bei der hohen Solutabeladung der geringen Anzahl funktionierender Nephrone, ein hypertones Mark aufzubauen. Hierin ist auch die Ursache der Polyurie nach akutem Nierenversagen zu sehen. Bei Besserung der glomerulären Filtration (Zunahme der Zahl funktionierender Nephrone) kommt es solange zu steigenden Harnmengen, wie die Nephrone unter maximaler Solutabeladung stehen und ihre Wasserrückdiffusion auf 60% des Filtrats begrenzt bleibt. Wenn die Solutabeladung mit Zunahme vom Glomerulumfiltrat sinkt, steigt die Wasserrückresorption allmählich wieder an, sodaß die Diurese weniger als proportional zum Filtrat steigt. Schließlich nimmt die Harnmenge bei Annäherung an die normale H_2O - Rückdiffusion von 99% des Filtrats wieder ab und entspricht der physiologischen Antidiurese. Dementsprechend zeigten die Verlaufsbeobachtungen in der polyurischen Phase nach akutem Nierenversagen eine Zunahme des TmC_{H_2O} parallel mit der Besserung der glomerulären Filtration (Abb. 5). Unter der Mannitol-Diurese kam es bei allen Patienten zu einer Zunahme der PAH-, Inulin- und Kreatinin- Clearance. Obwohl in der klinischen Routine als Maß für das glomeruläre Filtrat meist das endogene Kreatinin benutzt wird, ließ sich der bekannte Befund bestätigen, daß die Kreatinin-Clearance im hohen Filtratbereich eine gute Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance aufweist, im niedrigen Filtratbereich die Kreatinin-Clearance wegen tubulosekretorischer Vorgänge das Glomerulumfiltrat zwei- bis dreifach überhöht angibt. Aus diesem Grunde wird in dieser Arbeit die Inulin-Clearance als Maß für die glomeruläre Filtration angesetzt. Die in den ersten Sammelperioden bei in der Regel noch niedrigem Harnzeitvolumen zu beobachtenden Gipfel aller Clearancewerte (Abb. 10 und 11) können durch einen Washout-Effekt erklärt werden (9). Nach diesem initialen Gipfel stabilisierten sich die Clearancewerte grundsätzlich auf ein höheres Niveau als es dem Ausgangswert entsprach. Das

Harnzeitvolumen war dabei groß und damit Verschleppungs- und Harnsammelfehler als Ursache der erhöhten Clearancewerte ausgeschlossen.

Die Zunahme der Nierendurchblutung (C_{PAH}) und der glomerulären Filtration durch Mannitol-Infusion ist bekannt und kann durch zwei Mechanismen erklärt werden:

Erstens führt die Mannitol-Infusion zu einer Expansion des Extrazellulärtraumes. Das Glomerulumfiltrat kann über zum Teil unbekannte Mechanismen durch Vergrößerung oder Verkleinerung des Extrazellulärtraumes variiert werden.

Zweitens soll durch die osmotische Diurese mit Mannitol die tubuläre Na-Konzentration im fröhdistalen Nephron gesenkt und über den Renin-Angiotensin-Mechanismus das Glomerulumfiltrat beeinflusst werden (45). Diese Beeinflussung der Glomerulumfiltration durch Mannitol wurde, aber vergeblich, zur Prophylaxe des akuten Nierenversagens entsprechend eingesetzt (2, 20, 22, 38, 46).

Unter der Mannitol-Diurese kam es trotz der erheblichen Steigerung des Harnzeitvolumens nicht zu einer signifikanten Abnahme der Urin-Na-Konzentration. Daraus resultiert eine entsprechende Zunahme der Natriurese. Im einzelnen kann aus den vorliegenden Untersuchungen kein Rückschluß auf die Ursache der Natriurese gezogen werden. Einerseits kann durch die Expansion des Extrazellulärtraumes die proximale Rückresorption gehemmt werden (9, 17), andererseits gelangt durch die osmotische Diurese ein größerer Anteil des Glomerulumfiltrats nach distal. Da bei der Rücknahme von Natrium aus dem Tubulus ein bestimmtes Konzentrationsgefälle nicht unterschritten werden kann, bedeutet dies, daß bei steigendem Harnzeitfluß wie bei jeder osmotischen Diurese, die renalen Na-Verluste zunehmen müssen. Der Anstieg des Quotienten $U_{Na/K}$ läßt die Möglichkeit einer Suppression der Mineralokortikoide der Nebennierenrinde möglich erscheinen, in diesem Fall sollte aber die Natriurese mit einer

Kaliumretension einhergehen. Die U_K -Konzentration nimmt in der Tat ab, jedoch ist die renale Kaliumausscheidung ebenfalls gesteigert, wenn auch nicht im selben Ausmaß.

Als Kriterium für den Hydratationszustand kann bedingt das Verhältnis zwischen Glomerulumfiltrat und Harnstoff-Clearance herangezogen werden. Unter Wasserdiurese beträgt die Harnstoff-Clearance ca. 70% der Kreatinin-Clearance. Bei Anti-diurese kann das Verhältnis auf 30% absinken. Der relativ hohe Anteil der Harnstoff-Clearance am Gesamtfiltrat ist zunächst überraschend. Bei der Steigerung der osmotischen Diurese durch Mannitol kam es parallel dem Ansteigen der Inulin-Clearance zu einem Ansteigen der Harnstoff-Clearance, aber das Verhältnis C_{In}/C_{Urea} blieb praktisch konstant, trotz erheblicher Steigerung des distalen Harnzeitflusses. Das bestätigt die Befunde von Joppich und Deetjen, daß die Harnstoffausscheidung weniger von der Größe des distalen Harnzeitflusses, sondern von der Größe der Wasserrückresorption abhängig ist (23).

5. Zusammenfassung

Bei zehn Patienten wurde im Verlauf der diuretischen Phase nach akutem Nierenversagen eine maximale osmotische Diurese mit Mannitol unter hydropenischen Bedingungen induziert. Es wurden die Inulin-, Kreatinin- und PAH- Clearance bestimmt, im Serum und Urin Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff und Osmolarität gemessen. Im niedrigen Filtratbereich gab die endogene Kreatinin-Clearance durchschnittlich zweifach höhere Werte als die Inulin-Clearance an. Im hohen Filtratbereich wurde eine gute Übereinstimmung von Kreatinin- und Inulin-Clearance gefunden. Unter der Mannitol-Infusion kam es bei allen Patienten zu einem Ansteigen der Inulin-, Kreatinin- und PAH- Clearance, außerdem bei steigendem Harnzeitvolumen zu einer Zunahme der renalen

Na - Ausscheidung. Bei neun Patienten wurde für die Beziehung C_{osmol} zu HZV eine Regressionsgerade von $> 0,960$ gefunden. Bei diesen Patienten war eine $\text{TmC}_{\text{H}_2\text{O}}$ nachweisbar. Bei einem Patienten wurde bei hoher Solutabeladung ein hypertoner Harn ausgeschieden, was für eine partielle ADH - Refraktärität spricht. Bei neun von zehn Patienten wurde ein normales Ansprechen des Tubulussystems auf ADH nach akutem Nierenversagen gefunden.

Die klinische Bedeutung des Nachweises, daß der Tubulusapparat im Verlauf des akuten Nierenversagens auf ADH anspricht, besteht darin, daß der Nachweis eines verdünnten Harnes auch im Stadium der oligoanurischen und polyurischen Phase auf eine Überwässerung hinweist und umgekehrt ein konzentrierter Harn einer Antidiurese bei Wassermangel entspricht.

Nach den Untersuchungen ist festzustellen, daß der Grund für die verminderte konzentriative Leistung der Niere beim akuten Nierenversagen nicht ein Diabetes insipidus renalis ist, sondern eine Unfähigkeit der Niere bei der hohen Solutabeladung der Nephronen ein hypertones Mark aufzubauen. Hier ist auch die Ursache der Polyurie nach akutem Nierenversagen zu sehen. Bei Besserung der glomerulären Filtration muß bei maximaler Solutabeladung eine proportionale Zunahme der Harnmenge resultieren.

Pat. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Tag der diuret.Phase	HZV (ml/min)	C _{In.} (ml/min)	C _{Kreat.} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{osmol} (ml/min)	I	
										$\frac{\text{In} \times 100}{\text{PAH}}$	$\frac{\text{In} \times 100}{\text{PAH}}$
										%	%
1	T. Ursula	33	Sepsis	6	1,1	34	51	242	1,750	14	6,8
2	H. Martha	49	Sepsis nach Cholecystektomie	14	1,17	28	29,5	300	1,364	9,3	8,12
3	S. Manfred	34	Tetrachlorkohlen= stoffintoxikation	7	1,76	6,7	14	57	2,033	11,75	11,69
4	B. Hedwig	45	Suizidversuch mit Essigsäure	9	1,03	20,2	31,3	142	1,200	14,22	8,16
5	W. Elisabeth	65	Pyelonephritis	9	1,0	15	17	69	1,400	21,7	29,68
6	Z. Max	54	Ulcusperforation	8	1,1	50	72	300	1,650	16,6	11,54
7	S. Margarethe	70	paralyt. Ileus	15	0,63	32,3	56,3	193	1,076	16,7	13,7
8	L. Ulrike	68	Typhus	9	0,97	3,34	5,33	10,3	0,730	32,4	36,5
9	B. Erhard	35	Endotoxinschock	10	3,33	30,6	53,8	232,6	3,800	13,15	11,09
10	G. Werner	39	Verkehrsunfall	11	2,06	11,1	28,3	101	2,080	10,9	8,63
	M:	49,2		9,8	1,39	23,12	35,83	164,7	1,708	16,07	14,59

Tabelle: 2 Übersicht über Geschlecht, Alter, klinische Diagnose und Tag der diuretischen Phase

nach akutem Nierenversagen an dem die Untersuchung stattfand. Es folgen Angaben über das Harnzeitvolumen, die Inulin-Clearance, die PAH-Clearance und die osmolare Clearance unter Ruhebedingungen vor der Mannitol-Infusion. In den beiden letzten Spalten wird unter(I)die Filtrationsfraktion vor der Mannitol-Infusion und unter(II)die Filtrations=fraktion unter maximaler osmotischer Diurese angegeben.

Pat. Nr.	$\frac{C_{\text{Osmol}} \times 100}{C_{\text{In}}}$		U	$\frac{\text{osmol}}{P}$		$\frac{\text{HZV} \times 100}{C_{\text{In}}}$		Mannitol Infusions Dauer		$\frac{\text{max. } C_{\text{In}}}{(\text{ml/min})}$		$\frac{\text{max. } C_{\text{Kreat}}}{(\text{ml/min})}$		$\frac{\text{max. } C_{\text{PAH}}}{(\text{ml/min})}$		$\frac{C_{\text{Urea}} \times 100}{C_{\text{Kreat.}}}$		$\frac{C_{\text{Urea}} \times 100}{C_{\text{Kreat.}}}$	
	%			%		%		(min.)		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)		%		%	
1	5,15		1,59	3,235		34		55		78		497		12,8		41		64	
2	4,88		1,1	4,184		42		50		53,5		517		8,7		66,1		64,18	
3	30,3		1,1	26,26		9,39		60		20,3		80,3		5,7		49		57,68	
4	5,9		1,35	5,09		50		70		69		490		9,6		62		64,5	
5	9,3		1,4	6,66		18,7		55		18		63		3,6		62,8		65,5	
6	3,3		1,7	2,2		64,1		70		112		555		7,2		----		----	
7	3,3		1,73	1,95		44,1		60		51,3		321		7,0		----		----	
8	21,9		1,03	23,6		8,34		90		8,6		22,8		2,83		72,4		73,25	
9	12,4		1,13	10,8		29,95		85		58,7		270		6,94		50,2		51,95	
10	18,7		1,07	18,5		17,35		85		45,4		201		7,06		36,9		47,58	
M:	11,51		1,32	10,25		31,79		68		51,5		301,7		7,13		55,0		61,08	

Tabelle: 3 In den ersten drei Spalten wird zunächst das prozentuale Verhältnis von Cosmol zu C_{In} angegeben, der osmolare $\frac{U}{P}$ -Quotient und das prozentuale Verhalten des Harnzeitvolumens zur Inulin-Clearance. Dann kommt die Angabe über die Dauer der Mannitol-Infusion bei dem verschiedenen Patienten. Es folgen die Spalten 5-8 mit Daten über die Inulin-, Kreatinin- und PAH-Clearance sowie das Harnzeitvolumen während der maximalen osmotischen Diurese. Die beiden letzten Spalten geben das prozentuale Verhältnis von $C_{\text{Harnstoff}}$ zu $C_{\text{Kreatinin}}$ während der Ruheperiode(I) und während der maximalen osmotischen Diurese(II) an.

Pat. Nr.	Regressions= Koeffizient	Korrelations= Koeffizient	max. $\frac{H_2O}{C_{In}} \times 100$		max. $\frac{C_{osmol} \times 100}{C_{In}}$		max. $\frac{TmC_{H_2O} \times 100}{C_{In}}$		I C _{osmol} C _{Urea}		II C _{Urea}	
			(ml/min)	%	%	%	%	%	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)
1	0,990	0,990	2,0	37,0	38,2	5,9	13	21,2	50			
2	0,982	0,996	0,6	20,7	21,4	1,4	9	19,7	34,34			
3	1,000	0,997	0,4	60,7	62,8	4,3	5,9	6,86	11,71			
4	1,124	0,998	1,7	19,2	21,4	3,4	10,4	19,3	44,5			
5	1,020	0,992	0,7	19,25	21,9	3,7	4,1	9,42	11,8			
6	1,330	0,994	2,8	11,23	15,9	4,4	10,2	----	----			
7	1,216	0,996	2,1	15,9	20,6	4,8	9,1	----	----			
8	0,980	0,995	0,2	33,9	33,6	2,4	2,8	3,86	6,3			
9	1,056	0,997	0,7	23,17	24,9	2,3	7,47	27,2	30,5			
10	0,938	0,998	---	40,69	39,4	---	6,83	10,5	21,6			
M:	1,064	0,995	1,24	28,7	30,0	3,6	7,88	14,7	26,3			

Tabelle: 4 In den ersten drei Spalten finden wir Angaben über die maximale Nettorückdiffusion osmotisch freien Wassers (TmC_{H_2O}) bei zehn Patienten, den Regressionskoeffizienten: Neigungswinkel der Geraden aus C_{osmol} und Harnzeitvolumen gegenüber dem isotonen Parameter ($r=1,000$ entspricht einem Neigungswinkel von 45°) und dem Korrelationskoeffizienten: Korrelation zwischen C_{osmol} und Harnzeitvolumen (=Korrelation r). Es folgen die Spalten 4-6 mit Daten das prozentuale Verhältnis zwischen Harnzeitvolumen und C_{In} , C_{osmol} und C_{In} , TmC_{H_2O} und C_{In} während der maximalen osmotischen Diurese. Die Spalte 7 gibt die osmolare Clearance während der maximalen osmotischen Diurese an. In den beiden letzten Spalten finden wir Daten über die Harnstoff-Clearance während der Ruheperiode (I) und der maximalen osmotischen Diurese (II).

Pat.	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Nr.	U _{Na/K}	U _{Na/K}	U _{Na}	U _{Na}	U _{Na} x V (mVal/ml)	U _{Na} x V (mVal/ml)	FF _{Na}	FF _{Na}	U _K	U _K	U _K x V (mVal/ml)	U _K x V (mVal/ml)	U _K x V	U _K x V
1	1,676	7,75	109	62	0,1199	0,7936	2,537	17,68	65	8	71,5	102,4		
2	0,818	2,76	45	41,5	0,0526	0,3610	1,337	6,414	55	15	64,4	130,5		
3	1,451	3,67	45	57	0,079	0,3249	8,307	27,07	31	16	54,6	91,2		
4	0,840	2,93	50	47	0,051	0,451	1,610	6,44	59	17	60,8	163,2		
5	0,447	1,739	30	40	0,030	0,144	1,526	6,31	67	23	67,0	82,8		
6	1,520	3,13	70	47	0,077	0,3384	1,019	4,37	48	14	52,8	100,8		
7	1,000	5,27	50	58	0,032	0,406	0,637	6,40	50	11	31,5	77,0		
8	1,658	4,21	68	80	0,046	0,226	9,22	18,94	41	19	39,8	53,8		
9	4,880	3,37	83	54	0,276	0,374	6,22	9,04	17	16	56,6	111,0		
10	1,000	3,50	40	63	0,0824	0,4447	4,68	17,3	41	18	84,5	127,1		
M:	1,529	3,833	59	55	0,0846	0,3846	3,70	14,0	47,4	15,7	58,4	104,0		

Tabelle: 5 Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich jeweils auf die Vorperiode (I) und auf die maximale osmotische Diurese (II): Zunächst der Quotient aus Natrium zu Kalium im Urin, es folgen die Urin-Natrium-Konzentration, die absolute Natriummenge im Urin und die Natrium-Filtrationsfraktion. Die letzten vier Spalten geben die Kalium-Konzentration im Urin und die absolute Kaliummenge im Urin an.

6. Literaturverzeichnis

1. Barraclough, M. A., I. P. Guignard, N. F. Jones:
Renal concentrating ability during hypertonic saline and mannitol diuresis in the rabbit
Journal of Applied Physiology; Vol. 28, No. 2, Seite 209-212
(1970)
2. Blantz, R. C. :
Effect of Mannitol on Glomerular Ultrafiltration in the Hypotonic Rat
Aus : The Journal of Clinical Investigation, Vol. 54, No. 11,
Seite 1135 - 1143 (1974)
3. Bohle, A. :
Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
Verh. dtsh. Gesellschaft Pathologie 49, Seite 54 (1965)
4. Buchborn, E. :
Adiuretin und Serumosmolarität
Aus: Klinische Wochenschrift, Jahrgang 34, Heft 35/36, Seite
953 (1956)
5. Buchborn, E. :
Effektiver osmotischer Plasmadruck und Adiuretinproduktion
Aus: Klinische Wochenschrift, Jahrgang 35, Heft 14, Seite 717
(1957)
6. Buchborn, E. :
Störungen der Harnkonzentrierung
Aus: Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Band VIII/1,
Seite 491 - 673; Springer Verlag Berlin (1968)

7. Buchborn, E. :
Harnkonzentrierung
In Siegenthaler : Klinische Pathophysiologie; Thieme Verlag Stuttgart, Seite 764 - 769 (1970)
8. Buchborn, E. :
Akutes Nierenversagen
In Siegenthaler : Klinische Pathophysiologie; Thieme Verlag Stuttgart, Seite 784 - 786 (1970)
9. Buchborn, E. , S. Anastasakis :
Störungen der Harnkonzentrierung
Aus: Internist 11, Seite 611 - 622 (1961)
10. Buchborn, E. , S. Anastasakis, H. Edel, J. Eigler,
E. Renner
Die osmotische Diurese in der Beurteilung und Differenzierung von Störungen der Harnkonzentrierung
Aus: Verh. dtsh. Gesellschaft inn. Medizin 69, Seite 702 - 707 (1963)
11. Buchborn, E. , H. Edel :
Pathogenese des akuten Nierenversagens
Aus: Handbuch der inneren Medizin Band VIII 2, Springer Verlag Berlin, Seite 962 - 998 (1968)
12. Buchborn, E. , H. Edel :
Akutes Nierenversagen
In Handbuch der inneren Medizin Band VIII/2, Seite 942 - 1058 (1968)

13. Buchborn, E. , H. Edel , S. Anastasakis :
Zur Endokrinologie des distalen Nephrons
Aus: Klinische Wochenschrift, Heft 37, Seite 347 - 355 (1959)
14. Czok, G. , W. Kreienberg, D. Mertz :
Eine Vereinfachung der Para - Amino - Hippursäurebestimmung
Aus: Klinische Wochenschrift, Heft 30, Seite 227 (1952)
15. Dorhout Mees, E. J. , M. D. :
Relation between Maximal Urine Concentration, Maximal Water
Reabsorption Capacity, and Mannitol Clearance in Patients
with Renal Disease
Aus: British Medical Journal; May 2, Seite 1159 - 1160 (1959)
16. Dorhout Mees, E. J. , M. D. :
Role of Osmotic Diuresis in Impairment of Concentrating
Ability in Renal Disease
Aus: British Medical Journal Vol. 1, No. 5130, Seite 1156
(1959)
17. Eigler, J. , E. Buchborn, P. Deetjen :
Niere und ableitende Harnwege
In Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie; Thieme Verlag
Stuttgart , Seite 726 - 800 (1970)
18. Grijm, R. , W. Drukker, N. A. Jungerius :
Vasopressin effect during the diuretic and the recovery phase
of acute renal failure
Aus: Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 2, Seite 56 - 61 (1965)
19. Hagemann, J. :
Funktionsproben zur globalen Erfassung der Nierenfunktion
Aus: Dutz, H. : Nierendiagnostik; VEB G. Fischer Verlag
Jena , Seite 78 - 102 (1967)

20. Hallwachs, O. :
Klinische Untersuchungen über die Mannitol - Diurese an
gesunden und postoperativen Patienten
Aus: Klinische Wochenschrift, Heft 10, Seite 546-553 (1965)
21. Heinze, V. :
Akutes Nierenversagen
Kollegium in Ulm : " Akutes und chronisches Nierenversagen "
(23.1.1971)
22. Hermreck, A.S. , M.D., PHD., James H. Abrams, AB,
R. G. Jones, AB :
Mannitol and Propranolol in Treatment of Ischemic Renal
Failure: Improved Survival Rate and Renal Function
Aus: Surgical Forum; Seite 25 - 27 (1975)
23. Joppich, R. , P. Deetjen :
The Relation between the Reabsorption of Urea and of Water
in the Distal Tubule of the Rat Kidney
Aus: Pflügers Archiv 329, Seite 172 - 185; Springer Verlag
Berlin (1971)
24. Kennedy, T. J. jr. , J. G. Hilton, R. W. Berliner :
Comparison of Inulin and Creatinine Clearance in the Normal
Dog
Aus: American Journal of Physiology 171, Seite 164-168 (1952)
25. Kuschinsky, G. , H. Lüllmann :
Niere und Elektrolyte
Aus: Lehrbuch der Pharmakologie; Thieme Verlag Stuttgart,
Seite 83 - 99 (1970)

26. Lange, H. :
Die renale Wasserausscheidung nach akutem Nierenversagen
Aus: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Nieren-
insuffizienz. Hersg. P.v. Dittrich, F. Skrabal; Seite 293-303,
Bindernegele Verlag Friedberg/Hessen (1971)
27. Lange H. , W. Dölle :
Zur Regulation der Diurese in der frühen Polyuriephase nach
akutem Nierenversagen
Aus: Klinische Wochenschrift 8, Seite 420-423 (1969)
28. Lange H. , D. Seybold, W. Dölle :
Harnkonzentrierung nach akutem Nierenversagen
(ADH - Refraktärität ?)
Aus: Klinische Wochenschrift 48, Seite 1041-1046 (1970)
29. Lange, H. , D. Seybold, W. Dölle :
Zur Harnkonzentrierung in der oligoanurischen Phase des
akuten Nierenversagens
Aus: Klinische Wochenschrift 51, Seite 333 - 338 (1973)
30. Merrill, J. P. :
The Treatment of Renal Failure
Grune & Stratton, New York (1965)
31. Mertz, D. , H. Sarre :
Der renale Diabetes insipidus in der polyurischen Phase des
akuten Nierenversagens
Aus: Klinische Wochenschrift 40, Seite 23 - 32 (1962)

32. Nizet, A. :
The Mechanisms of Fast Renal Compensation
Aus: Pflügers Archiv 341, Seite 209 - 217, Springer Verlag
Berlin (1973)
33. Rapoport, S. , W . A. Brodsky, C . D. West, B. Mackler :
Urinary Flow and Excretion of solutes during osmotic diuresis
in hydropenic man
Aus: Amer. Journal of Physiology 156, Seite 433, (1949)
34. Sadowski, Janusz :
Effects of Renal Artery Infusion of Various Hypertonic Solutions
on the Renal Blood Flow and Renal Handling of PAH in the Dog
Aus: Pflügers Archiv 334, Seite 85 - 102, Springer Verlag
Berlin (1972)
35. Sarre, H. :
Das akute Nierenversagen
Aus: Medizinische Welt 17, Seite 871 - 877 (1960)
36. Sarre, H. :
Round - table - Gespräch, Symposium an der 4. Med. Klinik
Nürnberg am 17. und 23. Dezember 1969.
Herausgegeben von U. Gessler, K. Schröder und H. Weidinger,
Seite 258 - 259, Thieme Verlag Stuttgart (1971)
37. Sarre, H. , K. Rother :
Akutes Nierenversagen
Thieme Verlag Stuttgart (1962)

38. Scheler, F. , E. Quellhorst, D. Höffler, W. Wigger :
Beeinflussung der Nierenfunktion durch Mannitinfusion bei
akuter und chronischer Niereninsuffizienz
Aus: Schweizerische Medizinische Wochenschrift Nr. 34,
Band 95 (1965)

39. Schnermann, J. , W. Nagel, K. Thureau :
Die fröhdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach
renaler Ichämie und hämorrhagischer Hypotension
Aus: Pflügers Archiv ges. Physiologie , Seite 287 - 296 (1966)

40. Schreiner, G . E. :
Determination of Inulin by Means of Resorcinol
Aus: Exp. Biol. & Med. 74, Seite 117 - 120 (1950)

41. Shannon, A. J. :
The Excretion of Inulin and Creatinine at Low Urine Flows by
the Normal Dog
Aus: American Journal of Physiology 114, Seite 362 - 365 (1936)

42. Seybold, D. , H. Lange :
Direkte Calorimetrie bei akutem Nierenversagen zur Be-
stimmung der metabolischen Wasserbildung
80. Tagung der deutschen Gesellschaft für innere Medizin in
Wiesbaden (1974)

43. Seybold, D. , H. Lange, W. Dölle :
Harnkonzentrierung nach akutem Nierenversagen
Aus: Ver. dtsch. Ges. inn. Medizin 76, Seite 697 - 699
(1970)

44. Smith, H. W. :
The Kidney. Structure and function in health and disease
(2. print); Oxford medical publications, New York (1955)

45. Thurau, K. :
Hämodynamik des Nierenkreislaufes
Aus: Handbuch der inneren Medizin, Band VIII, 1. Teil, Seite 47-84, Springer Verlag Berlin (1968)

46. Toledo-Pereyra, Luis H. , M.D. , Robert F. Kunau, M. D.,
John. S. Najarian, M. D. :
Effect of Hypertonic Mannitol on Ischemic Kidneys
Aus: Journal of Surgical Research No. 17, Seite 356-358 (1974)

47. Ullrich, K. J. :
Das Nierenmark. Struktur, Stoffwechsel, Funktion.
Habilitationsschrift, Göttingen(1957)

48. Ullrich, K. J. :
Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch in der
äußeren Markzone der Warmblüterniere
Aus: Pflügers Archiv ges. Physiologie 266, Seite 55-57 (1957)

49. Wesson, L. G. , W. P. Anslow :
Effect of osmotic and Mercurial Diuresis on Silmutaneous
Waterdiuresis
Aus: Amer. Journal of Physiology 170, Seite 255 (1952)

50. Wirz, H. :
Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille
Aus: Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, Seite 20-29 (1953)

51. Wirz, H. :
Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch
Mikropunktion
Aus: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 13, Seite 42-49 (1955)
52. Wirz, H. :
Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere
Aus: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 14, Seite 353-362 (1956)
53. Wirz, H. :
Tubulusfunktion, Membrantransporte, Harnkonzentrierung,
Diureseformen
Aus: *Handbuch der inneren Medizin*, Band VIII, 1. Teil,
Springer Verlag Berlin (1968)
54. Wirz, H. , B. Hargatay, W. Kuhn :
Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch
direkte Kryoskopie
Aus: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 9, Seite 196-207 (1951)
55. Zak, G. A. , C. Brun, H. W. Smith :
The Mechanism of Formation Osmotically Concentrated Urine
during the Antidiuretic State
Aus: *I. clin. Invest.* 33, Seite 1064 - 1074 (1954)

Herrn Prof. Dr. med. H. Lange danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Stellung des Arbeitsplatzes in der Klinik und besonders für seinen freundlichen Rat und die stete Hilfsbereitschaft bei allen auftauchenden Problemen.

Herrn Dr. med. D. Seybold danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, ihrer Auswertung und der Abfassung des Textes.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. E. O. Riecken für die Übernahme des Correferates und meiner Frau Ingrid Beer, geb. Lippert, für das geduldige und sorgfältige Schreiben der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7. Dezember 1940 wurde ich als Sohn des Majors der Schutzpolizei Karl Beer und dessen Ehefrau Ursula geb. Fredrich in Oppeln (Oberschlesien) geboren.

Nach unserer Flucht besuchte ich die Volksschule in Varel und Oldenburg, ab Ostern 1952 das Gymnasium. Von 1958 bis 1962 absolvierte ich eine Maschinenbaulehre und arbeitete anschließend als technischer Zeichner bei der Stadt Oldenburg. Ab Mai 1960 besuchte ich das Abendgymnasium in Oldenburg, wo ich im März 1964 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1964 studierte ich ein Semester Biologie in Marburg und begann anschließend mein Medizinstudium in Freiburg. Nach dem Physikum im März 1968 ging ich zurück nach Marburg und absolvierte hier den klinischen Teil des Studiums. Am 11. Dezember 1971 bestand ich die ärztliche Prüfung und leistete die Medizinalassistentenzeit an der Medizinischen und an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg ab. Am 1. Februar 1973 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit dieser Zeit befinde ich mich in der Facharztausbildung für Innere Medizin.

Meine akademischen Lehrer waren
die Herren Professoren und Dozenten

Vorklinik (Freiburg im Breisgau)

Antoni, Brauer, Decker, Fischer, Fleckenstein,
Gerlach, Hassenstein, Holldorf, Holzer, Keller,
Lüttringhaus, Mohr, Schmidt, Schumacher, Stärk,
Staubesand, Zuleger.

Klinik (Marburg an der Lahn)

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle,
Exner, Friederich, Graul, Hamelmann, Hamm,
Hardewig, Heuser, Hess, Hildebrandt, Hort, Jacob,
Koransky, Korb, Kreutz, Lange, Linneweh, Mann,
Martini, Potz, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer,
Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert,
Straub, Strohmeyer, Voss.

